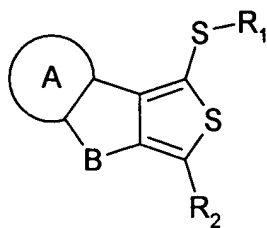


L3 ANSWER 4 OF 6 WPIX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN  
 AN 2001-127801 [14] WPIX Full-text  
 DNC C2001-037769  
 TI Cell differentiation inducer enhancing dihydrobenzo(c)thiophene compounds  
 for the treatment of osseous or nervous disorders.  
 DC B02  
 PA (TAIS) TAISHO PHARM CO LTD  
 CYC 1  
 PI JP 2000309591 A 20001107 (200114)\* 9 C07D498-04 <--  
 ADT JP 2000309591 A JP 2000-28783 20000207  
 PRAI JP 1999-47272 19990225  
 IC ICM C07D498-04  
 ICS A61K031-424; A61P019-10; A61P025-00; A61P043-00; C07D498-14



(I)

AB JP2000309591 A UPAB: 20010312  
 NOVELTY - Dihydrobenzo(c)thiophene compounds (I) and pharmaceutical compositions  
 for the treatment of osseous or nervous disorders are new.  
 DETAILED DESCRIPTION - Dihydrobenzo(c)thiophene compounds of formula (I), their  
 pharmaceutically acceptable salts, and pharmaceutical compositions are new.  
 R1 = lower alkyl;  
 R2 = carbamoyl;  
 A = N, O, or S containing aromatic 5-membered ring optionally substituted by  
 lower alkyl or phenyl; B = -X-CH2- (X = -CR3R4 (R3, R4 = lower alkyl or phenyl),  
 O, or S). ACTIVITY - Osteopathic; neuroprotective.  
 MECHANISM OF ACTION - None given.  
 USE - The compounds and pharmaceutical compositions are useful in the prevention  
 or treatment of osteoporosis or nervous disorders and as ossification accelerators  
 for the restoration of alveolar bones.  
 ADVANTAGE - The agents exert specific enhancing activity for cell differentiation  
 inducers.  
 Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-309591

(P2000-309591A)

(43) 公開日 平成12年11月7日 (2000.11.7)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
C 0 7 D 498/04	1 0 1	C 0 7 D 498/04	1 0 1 4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/424		A 6 1 K 31/424	4 C 0 8 6
A 6 1 P 19/10		A 6 1 P 19/10	
25/00		25/00	
43/00	1 0 1	43/00	1 0 1

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-28783(P2000-28783)

(22) 出願日 平成12年2月7日 (2000.2.7)

(31) 優先権主張番号 特願平11-47272

(32) 優先日 平成11年2月25日 (1999.2.25)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 齋藤 秀次

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 中村 年男

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

最終頁に続く

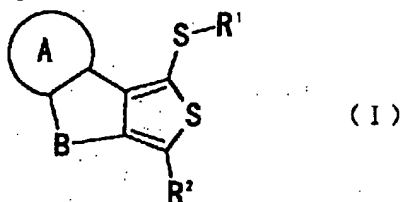
(54) 【発明の名称】 ジヒドロベンズ [c] チオフェン化合物

(57) 【要約】

【課題】 種々の骨疾患もしくは神経性疾患の治療または予防に有用な低分子化合物を提供する。

【解決手段】 式

【化1】

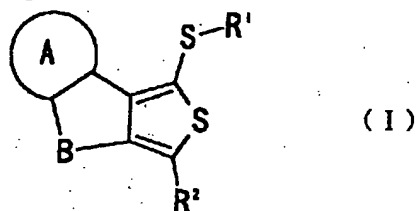


【式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>はカルバモイル基を示し、Aは低級アルキル基もしくはフェニル基が置換していてもよい、同一または異なって窒素原子、酸素原子または硫黄原子の1～3個を含む芳香族五員環を示し、Bは、式-X-CH<sub>2</sub>-（式中、Xは-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-（式中、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は低級アルキル基またはフェニル基を示す。）で表される基、酸素原子または硫黄原子を示す。）で表わされるジヒドロベンズ [c] チオフェン化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 式

## 【化1】



【式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>はカルバモイル基を示し、Aは低級アルキル基もしくはフェニル基が置換していてもよい、同一または異なって窒素原子、酸素原子または硫黄原子の1～3個を含む芳香族五員環を示し、Bは、式-X-CH<sub>2</sub>-（式中、Xは-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-（式中、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は低級アルキル基またはフェニル基を示す。）で表される基、酸素原子または硫黄原子を示す。）で表わされるジヒドロベンズ[c]チオフェン化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】 請求項1記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項3】 請求項1記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する細胞分化誘導因子作用増強剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なジヒドロベンズ[c]チオフェン化合物およびそれらを有効成分とする骨疾患もしくは神経性疾患の治療または予防に有用な医薬組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来、生体内に存在する細胞分化誘導因子または生体内に投与された細胞分化誘導因子の作用を増強することにより骨疾患もしくは神経性疾患の治療効果または予防効果を生じる化合物として、WO98/09958号公報に記載された縮合チオフェン誘導体などが報告されている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、生体内に存在する細胞分化誘導因子の作用を特異的に増強することにより、種々の骨疾患もしくは神経性疾患の治療または予防に有用な低分子化合物を提供することにある。

## 【0004】

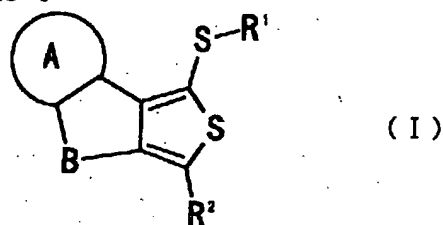
【課題を解決するための手段】本発明者らは種々検討した結果、ある種のジヒドロベンズ[c]チオフェン化合

物は骨疾患もしくは神経性疾患の治療または予防に有効な化合物であることを見出し発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、式

【0006】

【化2】



【式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>はカルバモイル基を示し、Aは低級アルキル基もしくはフェニル基が置換していてもよい、同一または異なって窒素原子、酸素原子または硫黄原子の1～3個を含む芳香族五員環を示し、Bは、式-X-CH<sub>2</sub>-（式中、Xは-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-（式中、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は低級アルキル基またはフェニル基を示す。）で表される基、酸素原子または硫黄原子を示す。）で表わされるジヒドロベンズ[c]チオフェン化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0007】

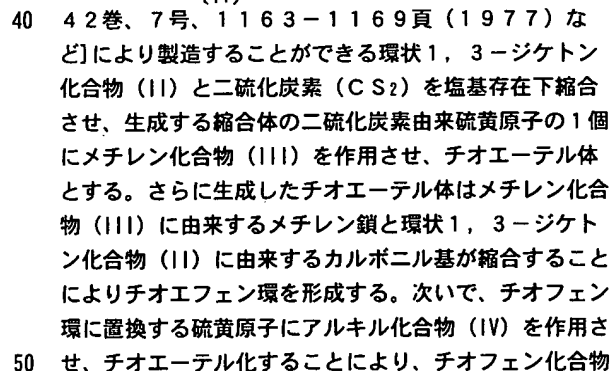
【発明の実施の形態】本発明において低級アルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状の炭素原子数1～5のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、n-ペンチル基などがあげられる。同一または異なって窒素原子、酸素原子または硫黄原子の1～3個を含む芳香族五員環とは、例えば、チオフェン環、イソオキサゾール環、ピラゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、オキサジアゾール環、フラザン環、チアジアゾール環などがあげられる。

【0008】本発明で塩とは、薬学的に使用可能な酸（塩酸、硫酸、硝酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸など）または塩基（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、アンモニア、ナトリウムエトキシド、グアニジン、リシン、オルニチン、エタノールアミンなど）との塩である。また、本発明は水和物であってもよい。

【0009】本発明の化合物は、例えば、以下に示す方法によって製造することができる。

【0010】

【化3】 反応式1



以下に反応式 1 について詳細な説明を示す。公知の方法 [例えば、I. Nishiguchi & T. Shono, ケミストリー・レターズ (Chem. Lett.), 4 巻, 551-554 頁 (1981)、T. Tadao & T. Okada, ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.),

(V)を得ることができる。

【0011】本反応に使用する塩基としては、アルカリ金属水酸化物（水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属炭酸塩（炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、アルカリ金属水素化物（水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）、無機塩基（金属ナトリウム、金属カリウム、ナトリウムアミドなど）、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー  
40 n-ブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジンなど）、アルカリ金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウムなど）、有機金属化合物（n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウム  
20 ビス（トリメチルシリル）アミドなど）などがあげられる。本反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0012】前記の塩基および溶媒の使用、種類などについては反応に用いる基質及び反応条件によって適宜選  
30 択する。次いで、チオフェン化合物(V)にN, N-ジメチルホルムアミド-オキシ塩化リンを作用させることにより、ホルミル化合物(VI)を得ることができる。

【0013】ホルミル化合物(VI)は、チオール化合物(VII)を作用させることにより、チオエーテル化合物(VIII)とした後、塩基存在下、チオール化合物(VI)に由来するメチレン鎖とホルミル基との分子内縮合  
35 反応により、本発明の化合物(1a)を得ることができる。

【0014】本反応に使用する塩基としては、アルカリ  
40 金属水酸化物（水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、アルカリ金属水素化物（水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）、無機塩基（金属ナトリウム、金属カリウム、ナトリウムアミドなど）、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー  
45 n-ブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-

7-ウンデセン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジンなど）、アルカリ金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウムなど）、有機金属化合物（n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウム  
ビス（トリメチルシリル）アミドなど）などがあげられる。

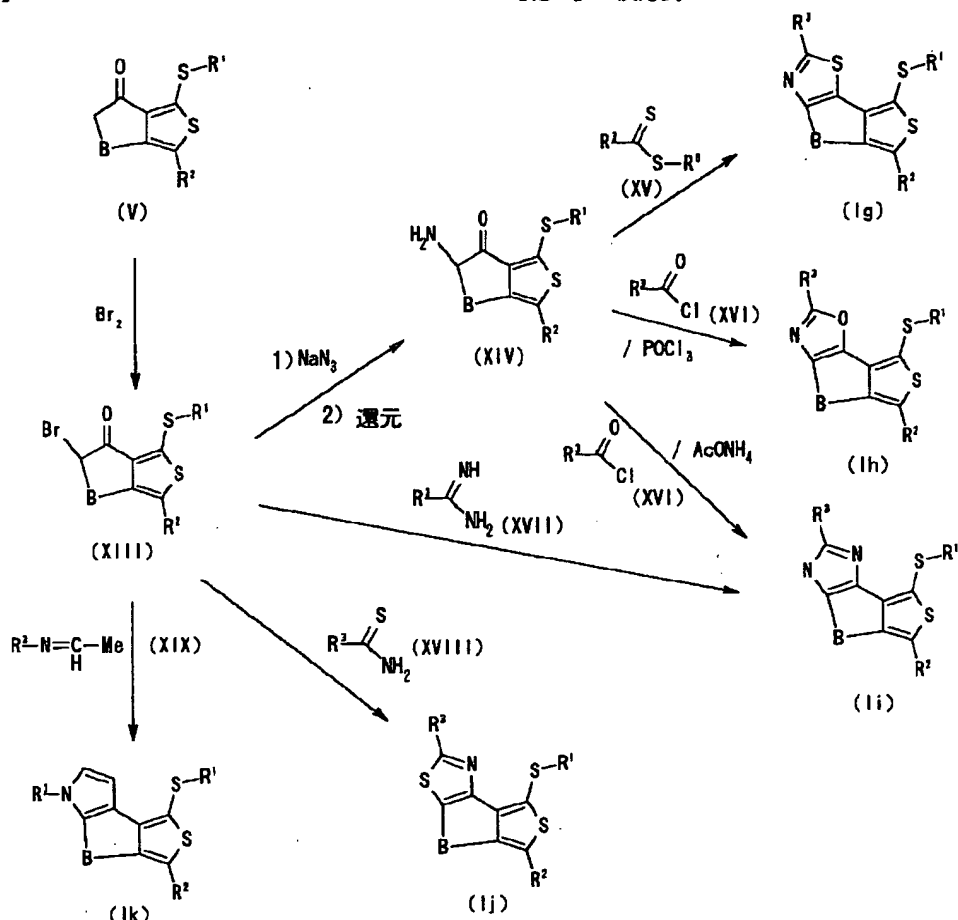
【0015】さらにホルミル化合物(VI)は、ヒドロキシルアミン、ヒドラジンまたは硫黄-硫化ナトリウム-スルフリルクロリド-アンモニアを作用させることにより、本発明の化合物(1b)~(1d)を得ることができる。また、本発明の化合物(1b)~(1d)は、チオフェン化合物(V)に蟻酸エチルなどの蟻酸エステル、オルト蟻酸メチルなどの蟻酸のオルトエステル、ジメチルホルムアミドなどのホルミル化剤を塩基存在下作用させることにより得られるホルミル化合物(IX)を用い、前記ホルミル化合物(VI)とヒドロキシルアミン、ヒドラジンまたは硫黄-硫化ナトリウム-スルフリルクロリド-アンモニアの反応と同様にすることにより得ることができる。ホルミル化合物(IX)は、ヒドラジン-チオニル  
クロリド、亜硝酸n-アミルなどの亜硝酸アルキル(XI)-ヒドロキシルアミンなどを作用させることにより、ヒドラゾン化合物(X)及びオキシム化合物(XII)を経由し、本発明の化合物(1e)及び(1f)を得ることができる。チオフェン化合物(V)は、前記ホルミル化剤以外の低級アルカン酸及び安息香酸あるいはそれらの活性化体（酸ハロゲン化物、酸無水物など）を用いてアシル化後、前記環化反応を行うことにより、R<sup>3</sup>が低級アルキル基及びフェニル基である本発明の化合物を得  
30 ることができる。

【0016】本反応に使用する塩基としては、アルカリ金属水酸化物（水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、アルカリ金属水素化物（水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）、無機塩基（金属ナトリウム、金属カリウム、ナトリウムアミドなど）、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー  
40 n-ブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジンなど）、アルカリ金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウムなど）、有機金属化合物（n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウム  
45 ビス（トリメチルシリル）アミドなど）などがあげられる。

【0017】また、本発明の化合物は、以下の方法によって製造することができる。

【0018】

【化4】 反応式2



【反応式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ およびBは前記と同意義である。】

以下に反応式2について詳細な説明を示す。反応式1で示した方法で得られるチオフェン化合物(V)に臭素を作用させることにより、プロモケトン化合物(XIII)を得ることができる。ここで、臭素以外の一般的なハロゲン化剤を用いて得られる、ハロゲノケトン化合物とすることもできる。プロモケトン化合物(XIII)の臭素原子をアジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )などを用いることにより、アジ化、次いでアジ基を還元することにより、アミノケトン化合物(XIV)を得ることができる。アミノケトン化合物(XIV)は、ジチオエステル化合物(XV)、酸クロリド(XVI)ーオキシ塩化リンまたは酸クロリド化合物(XVI)ー酢酸アンモニウムを作用させることにより、本発明の化合物(Ig)~(Ii)を得ることができる。ここで用いる酸クロリド化合物(XVI)の代わりに、相当する他の酸ハロゲン化物や酸無水物などのアシル化剤を用いることができる。また、相当するカルボン酸を用いて縮合剤の存在下アミド化後、環化反応を行い本発明の化合物(Ih)及び(Ii)を得ることができる。

【0019】縮合剤としては、例えば、酸ハロゲン化剤

(チオニルクロリドなど)、クロロ炭酸アルキル(クロロ炭酸エチルなど)、スルホニルクロリド化合物(メタンスルホニルクロリドなど)、カルボジイミド化合物(ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミドなど)、リン化合物(ジフェニルフォスファイト、ジフェニルフォスフォリルクロリドなど)、トリフェニルフォスフィン-ジエチルアザジカルボキシレート、N、N'-カルボジイミダゾールなどがあげられる。

【0020】本発明の化合物(Ii)の環化反応ではイミダゾール環の窒素原子源として酢酸アンモニウムの代わりにその他の有機アンモニウム塩、無機アンモニウム塩などを用いることができる。更に本発明の化合物(Ii)は、プロモケトン化合物(XIII)とアミジン化合物(XVII)を反応させることによっても得ることができる。

【0021】プロモケトン化合物(XIII)は、チオカルボキサミド化合物(XVIII)または Schiff 塩基(XIX)を作用させることにより、本発明の化合物(Ij)または(Ik)を得ることができる。反応式1及び2で示された製造法で得られる本発明の化合物及びその製造工程で得られる中間体は、一般的な加水分解、エステル化反

30

40

50

応、アミド化反応、N-アルキル化反応などを必要に応じて組み合わせて用いることにより、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトリル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノ基が結合したカルボニル基または環状アミノ基が結合したカルボニル基の場合のR<sup>2</sup>を相互に変換し、本発明の化合物を得ることができる。

【0022】本反応における加水分解反応は通常のエステル基、ニトリル基の加水分解反応が使える、例えば、塩酸、硫酸、酢酸などを単一或いは任意に組み合わせて用いる酸性加水分解、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、アンモニアなどを用いるアルカリ加水分解などがあげられる。また、アミド化反応としてはアミンによるエステルの交換反応、カルボン酸とアミンとの縮合反応などがあげられる。縮合剤としては、例えば、チオニルクロリドなどの酸ハロゲン化剤、クロロ炭酸エチルなどのクロロ炭酸アルキル、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミドなどのカルボジイミド化合物、メタンスルホンクロリドなどのスルホンクロリド化合物、ジフェニルフォスファイト、ジフェニルフォスフォルクロリドなどのリン化合物、トリフェニルフォスフィンジエチルアザジカルボキシレート、N, N'-カルボジイミダゾールなどがあげられる。

【0023】本発明の化合物は、骨形成促進活性が強力であるため、骨あるいは歯槽骨の修復・移植の際の骨形成促進剤として、単独または骨再建用の担体に混合して使用することができる。

【0024】骨形成促進剤として用いる場合、錠剤、散剤、液剤、注射剤、座剤などの剤型で経口および非経口で投与することができるほか、外科的に摘出した骨に直接塗布する方法により投与することも可能である。投与量は年齢、性別、体重などを総合的に考慮して適量を投与することができる。

【0025】骨再建用の担体に混合して使用する場合は、本発明の化合物を金属、セラミック、あるいは高分子を材料とする人工骨などに付着または含有させる方法があげられる。人工骨は、それが骨欠損部に移植された際に生体組織において本発明の骨芽細胞の分化促進剤が放出されるように表面を多孔性にするのが好ましい。

#### 【0026】

【発明の効果】本発明により、生体内に存在する細胞分化誘導因子の作用を特異的に増強することにより、種々の骨疾患または神経性疾患の治療あるいは予防に有用な低分子化合物の提供が可能になった。具体的には、本発明は、骨粗鬆症の予防もしくは治療剤として、または骨もしくは歯槽骨の修復・移植の際の骨形成促進剤などとして有用である。

#### 【0027】

【実施例】以下に実施例を示し、本発明をより具体的に説明する。

#### 〔実施例1〕

4, 5-ジヒドロ-8-メチルチオ-4-フェニルイソキサゾロ[4, 5-e]ベンゾ[c]チオフェン-6-カルボキサミド

a) 5-フェニルシクロヘキサ-1, 3-ジオン (15.0 g, 80 mmol) 及び炭酸カリウム (33.2 g, 240 mmol) を含むN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) 溶液に、室温で二硫化炭素 (48.7 g, 640 mmol) を加え、20分間攪拌した。次いで、反応液に、氷冷下、プロモ酢酸エチル (12.0 g, 72 mmol) を含むN, N-ジメチルホルムアミド (70 ml) 溶液を加えた後、1時間攪拌した。引き続き、氷冷下、ヨウ化メチル (12.5 g, 88 mmol) を含むN, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液を加え、30分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄 (水、飽和食塩水の順)、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=4:1) で精製することにより得られた無色固体を酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶することにより、無色結晶の3-メチルチオ-4-オキソ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸エチル (6.5 g, 26%) を得た。

融点: 126~126.5℃。

【0028】b) 60%水素化ナトリウム (2.3 g, 57.7 mmol: n-ヘキサンで2回洗浄)、蟻酸エチル (48 ml) 及び3-メチルチオ-4-オキソ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸エチル (5.0 g, 14.4 mmol) を含むテトラヒドロフラン (32 ml) 溶液を80℃で1時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し、3規定塩酸を加え酸性とした後、析出物を水、テトラヒドロフランの順に洗浄、乾燥することにより、黄色結晶の5-ヒドロキシメチレン-3-メチルチオ-4-オキソ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸エチル (4.8 g, 88%) を得た。

融点: 208~210℃。

【0029】c) 5-ヒドロキシメチレン-3-メチルチオ-4-オキソ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸エチル (3.6 g, 9.6 mmol) および6規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.8 ml) を含む1:1-テトラヒドロフラン-エタノール (30 ml) 混合溶液を60℃で2時間加熱攪拌した。反応液を冷却し、水を加え、水層をジエチルエーテルで洗浄後、3規定塩酸で中和し、酢酸エ

チルで抽出した。有機層を水洗、乾燥（無水硫酸マグネシウム）、減圧下濃縮後、得られた粗結晶を酢酸エチルにて再結晶することにより、無色結晶の5-ヒドロキシメチレン-3-メチルチオ-4-オキソ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸（2.0 g、60%）を得た。

融点：240℃（分解）。

【0030】d) 5-ヒドロキシメチレン-3-メチルチオ-4-オキソ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸（2.0 g、5.8 mmol）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（0.6 g、8.7 mmol）を含むピリジン（18 ml）溶液を80℃で2時間加熱撹拌した。反応液を冷却し、3規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄（水、飽和食塩水の順）、乾燥（無水硫酸マグネシウム）、減圧下濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶することにより、無色結晶の4, 5-ジヒドロ-8-メチルチオ-4-フェニルイソキサゾロ[4, 5-e]ベンゾ[c]チオフェン-6-カルボン酸（1.3 g、67%）を得た。

融点：230℃（分解）。

【0031】e) 4, 5-ジヒドロ-8-メチルチオ-4-フェニルイソキサゾロ[4, 5-e]ベンゾ[c]チオフェン-6-カルボン酸（0.5 g、1.5 mmol）、N, N-ジメチルホルムアミド（0.1 ml）及びチオニルクロリド（0.19 g、1.6 mmol）を含むテトラヒドロフラン（5 ml）溶液を室温で30分間撹拌後、25%アンモニア水（10 ml）を加えた。反応液を酢酸エチルで抽出、有機層を洗浄（水、飽和食塩水の順）、乾燥（無水硫酸マグネシウム）、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）で精製することにより得られた無色固体を酢酸エチルにて再結晶することにより、無色結晶の4, 5-ジヒドロ-8-メチルチオ-4-フェニルイソキサゾロ[4, 5-e]ベンゾ[c]チオフェン-6-カルボキサミド（0.33 g、65%）を得た。

融点：214~215℃。

【0032】【実施例2】

4, 5-ジヒドロ-4-メチル-8-(メチルチオ)イソキサゾロ[4, 5-e]ベンゾ[c]チオフェン-6-カルボキサミド

a) 5-メチルシクロヘキサン-1, 3-ジオン（10.0 g、79.3 mmol）及び炭酸カリウム（32.9 g、238 mmol）を含むN, N-ジメチルホルムアミド（200 ml）溶液に、室温で二硫化炭素（48.3 g、634 mmol）を加え、15分間撹拌した。次いで、反応液に、氷冷下、プロモ酢酸エチル（11.9 g、71.4 mmol）を含むN, N-ジメチルホルムアミド（70 ml）溶液を加えた後、1時間撹拌した。引き続いて、氷

冷下、ヨウ化メチル（13.5 g、95.2 mmol）を含むN, N-ジメチルホルムアミド（40 ml）溶液を加え、30分間撹拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄（水、飽和食塩水の順）、乾燥（無水硫酸マグネシウム）、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=4:1）で精製することにより、無色結晶の6-メチル-3-メチルチオ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸エチル（3.5 g、9%）を得た。

融点：109~110℃。

【0033】b) 60%水素化ナトリウム（1.0 g、6.24.3 mmol：n-ヘキサンで2回洗浄）、蟻酸エチル（7 ml）及び6-メチル-3-メチルチオ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸エチル（1.7 g、6.1 mmol）を含むエチレングリコール ジメチルエーテル（36 ml）溶液を80℃で6時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、3規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥（無水硫酸マグネシウム）、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=4:1）で精製することにより、無色結晶の5-ヒドロキシメチレン-6-メチル-3-メチルチオ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸エチル（0.2 g、11%）を得た。

融点：137~138℃。

【0034】c) 5-ヒドロキシメチレン-6-メチル-3-メチルチオ-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸エチル（0.15 g、0.48 mmol）および6規定水酸化ナトリウム水溶液（0.24 ml）を含む1:1-テトラヒドロフラン-エタノール（4 ml）混合溶液を60℃で1時間加熱撹拌した。反応液を冷却し、水を加え、水層をジエチルエーテルで洗浄後、3規定塩酸で中和し、析出物を濾取、水洗、乾燥した。得られた粗結晶（0.11 g）をピリジン（1 ml）に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩（0.04 g、0.58 mmol）を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を冷却し、3規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄（水、飽和食塩水の順）、乾燥（無水硫酸マグネシウム）、減圧下濃縮後、得られた残渣をテトラヒドロフラン（2 ml）に溶解し、12規定塩酸（0.5 ml）を加え、60℃で1時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで抽出後、有機層を水洗、乾燥（無水硫酸マグネシウム）、減圧下濃縮した。得られた残渣の高極性物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）で除くことにより、4, 5-ジヒドロ-4-メチル-8-(メチルチオ)イソキサゾロ[4, 5-e]ベンゾ



〔c〕チオフエン-6-カルボン酸の粗結晶(0.063g)を得た。得られた粗結晶をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド(0.02ml)及びチオニルクロリド(0.23g、0.20mmol)を加え、室温で10分間攪拌後、25%アンモニア水(1ml)を加えた。反応液を酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)で精製することにより得られた無色固体をメタノールにて再結晶することにより、無色結晶の4,5-ジヒドロ-4-メチル-8-(メチルチオ)イソキサゾロ[4,5-e]ベンゾ[c]チオフエン-6-カルボキサミド(0.019g、14%)を得た。融点:204~205℃。

【0035】〔実施例3〕

8-(メチルチオ)イソキサゾロ[4,5-g]チオピラノ[3,4-c]チオフエン-6-カルボキサミド  
a) ブロモアセトン(57.0g、416mmol)、チオグリコール酸エチル(50.0g、416mmol)及び炭酸カリウム(86.2g、624mmol)を含むテトラヒドロフラン(1000ml)懸濁液を室温で2時間攪拌後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた油状物質をメタノール(500ml)に溶解し、ナトリウムメトキシド(22.5g、416mmol)を加えた後、60℃で30分間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し、3規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた残渣の高極性物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2:1)で除いた。得られたチアシクロヘキサン-3,5-ジオンを含む油状物質及び炭酸カリウム(33.4g、242mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド(180ml)溶液に、室温で二硫化炭素(48ml)を加え、15分間攪拌した。次いで、反応液に、氷冷下、ブロモ酢酸エチル(3.5g、20.7mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液を加えた後、1時間攪拌した。引き続いて、氷冷下、ヨウ化メチル(5.0g、35.0mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド(13ml)溶液を加え、30分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2:1)で精製することにより得られた無色固体を酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶することにより、無色結晶の6,7-ジヒドロ-1-メチルチオ-7-オキソチオピラノ[3,4-c]チオフエン-3-カルボン酸エチル(3.2g、3%)を得た。融点:137~138℃。

【0036】b) 60%水酸化ナトリウム(0.55g、13.7mmol:n-ヘキサンで2回洗浄)、蟻酸エチル(20ml)及び6,7-ジヒドロ-1-メチルチオ-7-オキソチオピラノ[3,4-c]チオフエン-3-カルボン酸エチル(3.6g、12.5mmol)の混合物を室温で2時間攪拌後、反応液を室温に戻し、3規定塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた残渣の高極性物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4:1)で除いた。得られた黄色固体をエタノール(30ml)に溶解し、6規定水酸化ナトリウム水溶液(3.7ml、21.9mmol)を加え、60℃で30分間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し、3規定塩酸を加え酸性として、酢酸エチルで抽出後、有機層を水洗、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮した。引き続き、得られた残渣をピリジン(5ml)に溶解し、ヒドロキシアルミン塩酸塩(0.33g、4.8mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を3規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)で精製、酢酸エチルで再結晶することにより、無色結晶の6,7-ジヒドロ-6-ヒドロキシメチレン-1-メチルチオ-7-オキソチオピラノ[3,4-c]チオフエン-3-カルボン酸(0.34g、9%)を得た。融点:250℃(分解)。

【0037】c) 6,7-ジヒドロ-6-ヒドロキシメチレン-1-メチルチオ-7-オキソチオピラノ[3,4-c]チオフエン-3-カルボン酸(0.10g、0.33mmol)とポリリン酸(5g)の混合物を80℃で10分間加熱攪拌後、反応液に水を加え、析出物を濾取した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)で精製、酢酸エチルで再結晶することにより、8-(メチルチオ)イソキサゾロ[4,5-g]チオピラノ[3,4-c]チオフエン-6-カルボン酸(0.049g、52%)を得た。融点:255℃(分解)。

【0038】d) 8-(メチルチオ)イソキサゾロ[4,5-g]チオピラノ[3,4-c]チオフエン-6-カルボン酸を用い、実施例1-e)の方法に準拠してアミド化することにより、本発明の化合物である無色結晶の8-(メチルチオ)イソキサゾロ[4,5-g]チオピラノ[3,4-c]チオフエン-6-カルボキサミドを得た。

融点:204~205℃。

【0039】〔実施例4〕4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-8-(メチルチオ)イソキサゾロ[4,5-e]ベンゾ[c]チオフエン-6-カルボキサミド実施

例1-a)で用いた5-フェニルシクロヘキサ-1,3-ジオンの代わりに、5,5-ジメチルシクロヘキサ-1,3-ジオンを用い、実施例1に準拠して本発明の化合物を得た。

融点: 210~212℃

【0040】〔試験例〕本発明の化合物は、シー・ジー・ペローズ (C. G. Bellows) らの文献記載の方法 [Calcif. Tissue Int. (1986) 33巻、143-154頁] に準拠して、ラット胎児頭頂骨由来骨芽細胞におけるアルカリフォスファター 10

ゼ産生誘導およびノジュール誘導に対する作用を評価した結果、アルカリフォスファターゼ産生およびノジュール誘導の促進活性を示した。

【0041】実施例1の化合物は、2.5 μg/mLの濃度で被験化合物濃度が0のものと比較してアルカリフォスファターゼ産生を130%促進した。また、実施例4の化合物は、2.5および0.3 μg/mLの濃度でアルカリフォスファターゼ産生に対してそれぞれ434%、295%促進し、ノジュール誘導に対しては前記濃度でそれぞれ157%、167%促進した。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
A 6 1 P 43/00	1 0 7 1 1 1	A 6 1 P 43/00	1 0 7 1 1 1
C 0 7 D 498/14		C 0 7 D 498/14	
(72) 発明者 洞 みゆき 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内	20	(72) 発明者 武田 順子 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内	
(72) 発明者 原田 真宏 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内		Fターム (参考) 4C072 AA01 AA07 BB02 BB03 CC01 CC11 CC16 CC17 EE02 EE12 FF19 GG07 GG09 HH02 4C086 AA01 AA02 AA03 CB26 CB31 ZB21	